



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

CAROLINA MARIA DE OLIVEIRA ROQUE

***AGONIA - ÚLTIMOS MOMENTOS DE UM
DOENTE TERMINAL***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA INTERNA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DR. JOSÉ MANUEL NASCIMENTO COSTA
DR^a. CRISTINA PISSARRO CORREIA DE AZEVEDO**

MARÇO DE 2010

ÍNDICE

1. RESUMO	6
2. INTRODUÇÃO	7
3. OBJECTIVOS	8
4. PALAVRAS-CHAVE.....	9
5. DEFINIÇÃO E DIAGNÓSTICO DE AGONIA	9
6. APRESENTAÇÃO CLÍNICA E FISIOPATOLOGIA.....	10
6.1. Sintomas Mais Comuns.....	10
6.2. Fisiopatologia	12
6.2.1. Disfunção orgânica e cardiocirculatória.....	12
6.2.2. Astenia, alterações musculoesqueléticas e cutâneas	13
6.2.3. Diminuição da ingestão	14
6.2.4. Problemas orais e oculares	15
6.2.5. Retenção urinária, obstipação, incontinência.....	15
6.2.6. Febre e hipersudorese.....	16
6.2.7. Hemorragia maciça	16
6.2.8. Náuseas e vômitos.....	16
6.2.9. Estridor.....	17
6.2.10. Dor.....	17
6.2.11. Dispneia e alterações no padrão respiratório.....	18

6.2.12.	Sintomas neuropsiquiátricos: evolução do estado de consciência, delirium terminal, mioclonias e convulsões	20
7.	MEDIDAS DE INTERVENÇÃO	23
7.1.	Princípios Gerais.....	23
7.1.1.	O local	24
7.1.2.	Descontinuação de procedimentos e medicação fúteis	25
7.1.3.	Alteração das vias de administração de fármacos:.....	25
7.1.4.	Hidratação e alimentação, cuidados às mucosas	26
7.1.5.	Cuidados urinários e intestinais.....	27
7.1.6.	Febre e hipersudorese.....	28
7.1.7.	Hemorragia maciça	28
7.1.8.	Náuseas e vômitos	29
7.1.9.	Estridor	29
7.1.10.	Dor	31
7.1.11.	Dispneia e alterações no padrão respiratório	36
7.1.12.	Sintomas neuropsiquiátricos: delirium terminal, mioclonias e convulsões....	38
7.1.13.	Sedação terminal.....	40
7.2.	Protocolos De Actuação	43
8.	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	44
8.1.	O Princípio Do Efeito Duplo	44
8.2.	O Testamento Vital.....	44
9.	CONCLUSÃO	45

10.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
11.	AGRADECIMENTOS FINAIS	55

1. RESUMO

Introdução: Numa época em que a mortalidade por cancro aumenta exponencialmente, verifica-se a necessidade de uma adequação dos cuidados de saúde ao doente oncológico terminal, em particular, nos últimos dias de vida.

Objectivos: Revisão sobre a agonia no doente oncológico terminal, abordando a sua definição, diagnóstico, características clínicas, fisiopatologia, propostas de intervenção e considerações éticas, através de uma pesquisa na base de dados da Medline/Pubmed e outras fontes documentais de referência, sem colocação de limites temporais.

Desenvolvimento: O período de agonia constitui o culminar da evolução da doença oncológica. A disfunção orgânica resulta em alterações múltiplas e simultâneas, que se traduzem em sinais e sintomas característicos, com relevância acrescida para o estridor, a dor, a dispneia e o *delirium*. Nesta etapa, independentemente do local em que os cuidados são administrados, a abordagem médica centrar-se-á no conforto e na autonomia do doente. Todos os procedimentos e medicação supérfluos deverão ser descontinuados, mostrando-se fundamental uma palição rápida e eficaz dos sintomas, através de medidas farmacológicas e não farmacológicas. A sedação terminal pode ser necessária nos sintomas refractários. Estas medidas não implicam o encurtamento do tempo de vida. Em alguns países são utilizados protocolos que sistematizam e facilitam a abordagem do doente agónico e da família.

Conclusão: Conhecer a apresentação clínica da agonia ajuda a excluir potenciais quadros reversíveis ou a antever uma evolução inevitável. Através de uma selecção adequada de cuidados que evita os extremos da negligência e do encarniçamento terapêutico, é possível proporcionar um final de vida mais digno e humano.

Palavras chave: Agonia, doente terminal, cuidados paliativos, morte, conforto, *last days and hours of life*.

2. INTRODUÇÃO

Entre 1900 e 1904, William Osler observou a morte de um conjunto de cerca de quinhentos doentes acamados, verificando que *“Ninety suffered bodily pain or distress of one sort or another, eleven showed mental apprehension, two positive terror, one expressed spiritual exaltation, one bitter remorse. The great majority gave no sign one way or the other; like their birth, their death was a sleep and a forgetting”* (Osler, 1904, p19)¹. Nessa época, a taxa de mortalidade e a esperança média de vida dependiam pouco da intervenção médica e as doenças crónicas não tinham a projecção que hoje possuem. Quando não resultava de um evento agudo, a morte era considerada um processo natural, ocorrendo em casa, com o apoio da família e da comunidade.

A partir da segunda metade do século XX, na era dos antibióticos, da hidratação, da ressuscitação cardiopulmonar e da medicina que se esgota na cura, a morte passou a ter lugar, sobretudo, em ambiente hospitalar. Consecutivamente, verifica-se uma viragem, por vezes subversiva, da concepção de morte como etapa vital, a favor do conceito de consequência da falência da terapêutica. Nesta altura, a maioria dos hospitais gerais não apresentava o perfil adequado para responder às necessidades de um doente moribundo. (Steinhauser & Tulsky, 2010)

Sensibilizada por esta questão, Cicely Saunders fundou, na década de 60, em Londres, o primeiro *Hospice*, um local especializado onde estes doentes poderiam acabar os seus dias de modo mais humano, contribuindo de modo marcante para o desenvolvimento dos Cuidados Paliativos (Richmond, 2005).

¹ Este estudo nunca chegou a ser formalmente publicado pelo autor. Foi apresentado em 1904, numa apresentação intitulada de *Science and Mortality*, nas conferências anuais sobre mortalidade, *The Ingersoll Lectures on Human Immortality*, que ainda hoje são ministradas na Universidade de Harvard. (Muelle, 2007)

No início dos anos 90, são dados os primeiros passos neste sentido em Portugal (Marques *et al*, 2009). Contudo, segundo Capelas (2007), é ainda manifesta a escassez de unidades de Cuidados Paliativos e de profissionais de saúde com formação específica na área.

As doenças associadas a uma limitação da vida a curto prazo, nomeadamente o cancro, representam um dos flagelos mais preocupantes da sociedade moderna. Em 2008 foram diagnosticados 12,4 milhões de casos de cancro em todo o mundo, dos quais 3,4 milhões ocorreram na Europa. Nesse ano, faleceram 7,6 e 1,8 milhões de doentes oncológicos, respectivamente. As estimativas da Organização Mundial de Saúde são de que estes números cresçam para cerca do dobro em 2030. (Boyle & Levin, 2008)

Tendo em conta estes dados, apesar de nos encontrarmos numa época em que o desenvolvimento exponencial da tecnologia e conhecimento médicos permitem uma longevidade cada vez maior, é essencial integrar no modelo curativo da Medicina, a prestação de cuidados de qualidade no final vida, centrados na dignidade e no conforto.

3. OBJECTIVOS

Este artigo de revisão tem como objectivo abordar a Agonia no doente oncológico terminal, em termos de definição, diagnóstico, características clínicas e fisiopatologia. No seu seguimento, apresenta-se uma proposta de intervenção holística, direccionada à atenuação do sofrimento físico, psíquico, social e espiritual do doente e da sua família.

Foi feita uma pesquisa em base de dados da Medline/Pubmed e fontes documentais de referência. Não foram colocados limites temporais à pesquisa.

4. PALAVRAS-CHAVE

Agonia, doente terminal, cuidados paliativos, morte, conforto, *last days and hours of life*.

5. DEFINIÇÃO E DIAGNÓSTICO DE AGONIA

No doente oncológico terminal, a morte pode ocorrer de modo inesperado, contudo é mais frequentemente precedida por uma deterioração gradual do estado funcional (Fassbender *et al*, 2009).

A agonia corresponde ao período em que se torna mais evidente este declínio das funções vitais, que se pode estabelecer de forma súbita ou progressiva, de modo inexorável, e que culmina com a morte a curto prazo, normalmente, em horas ou poucos dias (Olarte & Guillén, 2001)

O reconhecimento de que o doente entrou na fase activa e irrevogável deste processo pode ser difícil. Ellershaw & Ward (2003) referem que a probabilidade de morte eminente é maior, na presença de dois ou mais dos seguintes critérios:

- Doente acamado, agravamento da astenia;
- Doente semi-comatoso, diminuição do estado de consciência;
- Ingestão mínima de fluidos;
- Incapacidade para a administração de fármacos por via oral.

Para doentes hospitalizados, Bailey *et al* (2005) acrescentam os indicadores preditivos que se seguem:

- Optimização da terapêutica curativa específica;
- Deterioração geral sem causa reversível identificada;
- Declínio da função renal;
- Ausência de melhoria em 2 a 3 dias de admissão;
- Tempo de internamento superior a 7 dias;
- Pré-existência de testamento vital com ordem de não-reanimação.

6. APRESENTAÇÃO CLÍNICA E FISIOPATOLOGIA

6.1. Sintomas Mais Comuns

A tabela I ilustra os sintomas mais frequentes nos últimos dias de vida. Apesar das variações observadas nos diferentes estudos referidos, nas últimas 48 a 72 horas vida, a dor, o estridor, os sintomas neuropsicológicos e a dispneia manifestam-se de forma particularmente significativa. A incontinência e, em menor escala, a retenção urinária, as náuseas e vômitos, a febre, a hipersudorese, as hemorragias, as mioclonias e as convulsões, também poderão ocorrer. Ellershaw & Ward (2003) referem que o mais sugestivo de que o doente está em agonia, é o facto destes sintomas se tornarem evidentes ao mesmo tempo.

Tabela I. Sintomas mais frequentes nas últimas 48-72h de vida de um doente oncológico terminal

	(Lichter & Hunt, 1990)	(Ellershaw <i>et al</i> , 2001)	(Nauck <i>et al</i> , 2001)	(Gonçalves <i>et al</i> , 2003)	(Zuylen <i>et al</i> , 2006)
Tempo de vida	48h	48h	72h	48h	48h
Nº de doentes	200	168	150	300	157
Frequência dos sintomas (%)					
Dor	51	46	51	56	56,5
Estridor	56	45	56	46	
Dispneia	22		26	36	35,5
<i>Delirium</i> /confusão	42/9	52	43/55	49	26,6
Incontinência urinária	53			22	
Náuseas e vômitos	14		14	17	23,4
Febre				39	
Hipersudorese	14			31	
Hemorragias				15	
Mioclônias/ convulsões	12		12	6/2	
Retenção urinária				8	

6.2. Fisiopatologia

Nesta secção, apresenta-se a descrição das modificações fisiopatológicas subjacentes aos principais eventos do processo de Agonia.

6.2.1. *Disfunção orgânica e cardiocirculatória*

Apesar das particularidades clínicas individuais, o trajecto final da evolução da doença é, na maior parte das vezes, semelhante.

Nas últimas horas de vida, a deterioração global atinge um nível capaz de despoletar uma série de alterações fisiopatológicas, com hipoperfusão, microenfartes, alterações metabólicas múltiplas e outros eventos irreversíveis que vão contribuir para a inevitável falência hemodinâmica e para a isquémia multi-orgânica (Emanuel *et al*, 2001).

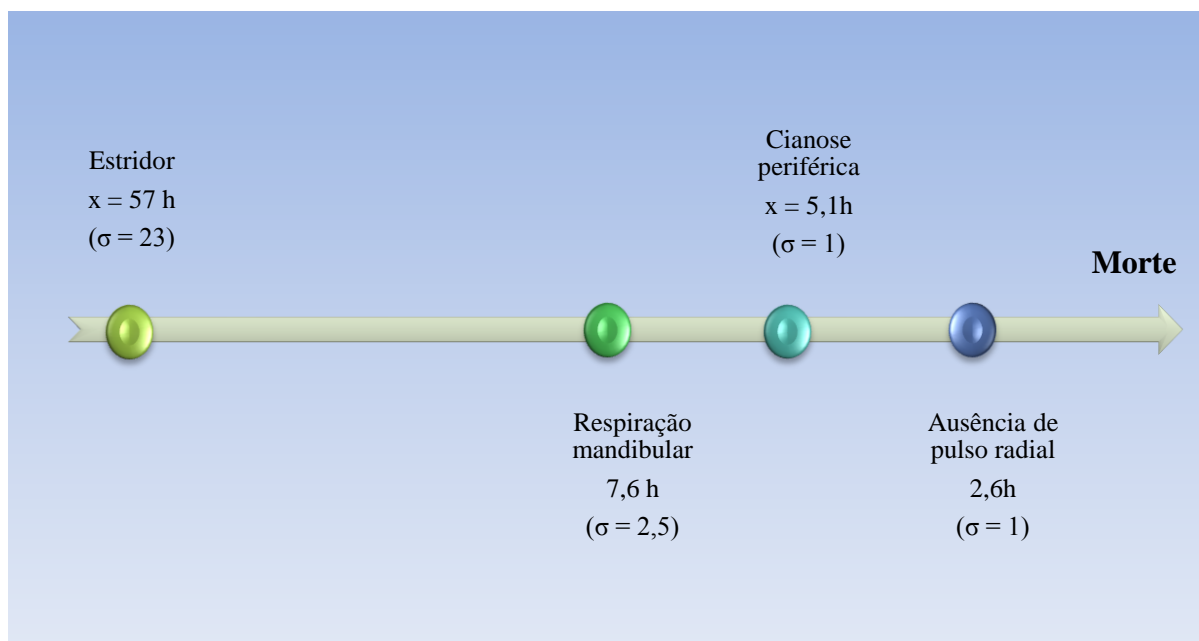
Podem ocorrer perturbações da frequência e do ritmo cardíaco. A tensão arterial eleva-se em alguns casos, mas progride para hipotensão, com pulso hipercinético e fraco, por diminuição do volume intravascular e do débito cardíaco (Hallenbeck, 2003). A hipoperfusão renal resulta em oligo-anúria (Harlos *et al*, 2010).

A diminuição da temperatura das extremidades associa-se a *livedo reticularis* de progressão proximal e a cianose periférica (Fauci *et al*, 2008). A isquémia cutânea predispõe ao aumento do risco de fissuras e outras lesões tegumentares. Observa-se, igualmente, estase venosa nas faces de apoio. (Emanuel *et al*, 2001)

A isquémia cerebral irá condicionar importantes fenómenos que conduzirão o indivíduo à morte. Assim, poderá observar-se uma diminuição do nível de consciência, a perda da deglutição, estridor, perda do controlo de esfíncteres e a falência respiratória progressiva até se estabelecer a apneia terminal, que pode ou não anteceder a paragem

cardíaca em alguns minutos. A ausência de reflexos do tronco cerebral estabelece o diagnóstico de morte cerebral. (Ferris, 2004)

Os japoneses Morita *et al* (1998) procuraram estabelecer uma relação temporal entre o surgimento de alguns sinais e a ocorrência de morte. Os resultados estão ilustrados pelo esquema 1.



Esquema 1: Relação temporal entre o aparecimento de alguns sinais e o estabelecimento da morte. O estridor verificou-se em 80% dos doentes estudados e a respiração mandibular em 63% (Morita *et al*, 1998). x: mediana; σ :desvio padrão.

6.2.2. Astenia, alterações musculoesqueléticas e cutâneas

Na última semana, o doente tende a ficar pálido ou macilento e a apresentar uma astenia marcada. Esta atinge o seu auge na fase de Agonia, levando a que permaneça acamado. (Ross & Alexander, 2001; Fürst & Doyle, 2004)

A letargia e a diminuição da força muscular condicionam uma perda de mobilidade no próprio leito, o que, em conjunto com a caquexia, intensificam a dor de origem musculoesquelética, o risco de maceração cutânea e úlceras de pressão (Emanuel *et al*, 2001)

Os maus odores, acentuados pela dificuldade na prestação de cuidados de higiene, tornam-se uma fonte de desconforto importante. (Fauci *et al*, 2008)

A caquexia, aliada à insuficiência hepática, com diminuição da albumina, podem condicionar o aparecimento de edema generalizado (Ferris, 2004).

6.2.3. Diminuição da ingestão

A diminuição da capacidade de deglutição é uma condição comum no doente agónico, apresentando consequências de extrema importância (Mercadante *et al*, 2009). A administração de fármacos deixa de ser possível pela via oral e verifica-se uma diminuição da ingestão de alimentos e fluidos. A anorexia, as náuseas e os vómitos característicos da fase terminal da doença contribuem para a ingestão pobre e para uma diminuição da absorção. Por outro lado, estes doentes apresentam necessidades hídricas e calóricas inferiores às de um adulto normal (Dalal & Bruera, 2004). A disfunção muscular devida à exaustão, combinada com o compromisso do sistema nervoso central, mais concretamente a nível do IX e X pares cranianos, é outro dos mecanismos que pode estar subjacente a este evento. Pode, ainda, dever-se à hipercalcémia, a fármacos, a lesões irritativas locais ou compressivas. (Fauci *et al*, 2008; Harlos *et al*, 2010)

A desidratação pode manifestar-se por sede, secura das mucosas, diminuição do turgor cutâneo, sintomas neurológicos, hipotensão ou por oligúria. Porém, num doente agónico a sintomatologia sobrepõe-se às características próprias da evolução da doença, sendo difícil avaliar o estado efectivo de hidratação do doente (Puerta & Bruera, 2007). Na Agonia, a

desidratação pode proporcionar alguns efeitos benéficos para o doente. A redução do débito urinário diminui o desconforto associado à mudança de fraldas, uso de arrastadeira ou de sonda vesical. Observa-se uma redução das secreções respiratórias, do edema, da ascite, das secreções gastrointestinais e dos vômitos. Em conjunto com a anorexia, potencia a cetose, que contribuiu para a analgesia e bem-estar. Por outro lado, poderá ser causa de sintomas desagradáveis como xerostomia, sede, cefaleias, fadiga, confusão, irritabilidade neuromuscular, assim como agravar a obstipação e as úlceras de pressão. (Dalal & Bruera, 2004; Thorns & Garrard, 2004; Querido & Guarda, 2006)

6.2.4. Problemas orais e oculares

As mucosas orais e do tracto respiratório superior apresentam-se desidratadas muito frequentemente. A respiração mandibular, a oxigenioterapia, a diminuição da ingestão e os fármacos podem estar na origem desta desidratação (Barón *et al*, 2006). A xerostomia causa desconforto, dor e dificuldades na comunicação (Nauck *et al*, 2001).

Devido à perda da gordura retro-orbitária, o globo ocular desloca-se posteriormente para o pavimento orbitário e as pálpebras retraem. As pálpebras não se apõem completamente sobre o globo ocular e a exposição permanente da conjuntiva mantém-se exposta conduz à sua desidratação e opacificação. (Ferris, 2004)

6.2.5. Retenção urinária, obstipação, incontinência

A retenção urinária e a obstipação, podem ser desencadeadas pela iatrogenia, particularmente por opióides ou por fenómenos compressivos. Por vezes pode ocorrer oclusão ou, em outros caso diarreia (Ross & Alexander, 2001; Ferris, 2004) Porém, devido a

disfunção central, nas últimas horas, a incontinência tende a substituir a retenção, como se observa na tabela I.

6.2.6. Febre e hipersudorese

De acordo com o estudo efectuado por Gonçalves e Monteiro 2004 no IPO do Porto, a febre e a hipersudorese apresentam uma percentagem relativamente elevada durante a Agonia, em comparação com as restantes observações. É normal que se verifiquem alterações bruscas da temperatura, pelo que a febre e a hipersudorese poderão ocorrer. A febre pode resultar, entre outras causas, da destruição tecidular e da desidratação, e, menos frequentemente, da infecção. (Lepine & Pazos, 2007)

6.2.7. Hemorragia maciça

As hemorragias podem ocorrer por vários motivos, entre os quais a friabilidade dos vasos e dos tecidos e as desordens da coagulação. Manifestam-se por hematemeses, hemorragia digestiva baixa, hemoptises ou epistaxis maciça. A artéria carótida externa e as veias intratorácicas são pontos habituais de hemorragia em doentes com neoplasia da cabeça e pescoço. (Barón *et al*, 2006; Ethunandan *et al*, 2007; Harlos *et al*, 2010)

6.2.8. Náuseas e vômitos

As náuseas e vômitos, podem ser extremamente debilitantes para o doente agónico. Os órgãos-chave envolvidos na génese destes sintomas são o tracto gastrointestinal e o cérebro,

através dos quimiorreceptores, do córtex cerebral, do aparelho vestibular e do centro do vômito, através de mediadores como a serotonina, a dopamina, a acetilcolina e a histamina. As náuseas e os vômitos podem, resultar de um enorme conjunto de factores, entre os quais, as metástases cerebrais ou hepáticas, a irritação meníngea, a ansiedade, o movimento, a iaterogenia, a obstrução mecânica, a irritação da mucosa digestiva, causas metabólicas, infecciosas ou a disfunção cardíaca. Apesar de tudo, nesta etapa, poderá ser difícil determinar a sua etiologia. (Ross & Alexander, 2001; Clary & Lawson, 2009)

6.2.9. Estridor

A perda da deglutição, conjugada com a perda do reflexo da tosse devido à disfunção neurológica, conduz à acumulação de secreções na laringe e nas vias respiratórias superiores. Estas secreções provocam estridor, um sinal muito aparatoso para os familiares. Quando atinge esta fase, na maioria dos casos existe depressão da consciência, o que dificulta a avaliação do nível de desconforto provocado por este evento. (Hallenbeck, 2003)

O estridor ocorre em 23 a 92% dos doentes agónicos (Wee & Hillier, 2009), sendo prenúncio de morte em 48h em 75% dos casos (Kompanje, 2006). É particularmente frequente nos casos de neoplasia cerebral e neoplasia pulmonar, com compressão tumoral da traqueia ou dos brônquios principais (Gonçalves & Monteiro, 2004)

6.2.10. Dor

A dor na Agonia é dos sintomas mais temidos pelos doentes oncológicos (Stone *et al*, 2001). Cicely Saunders introduziu o conceito de *Dor Total*, que engloba uma dimensão física, psico-social e espiritual (Saunders, 1976). Quando a morte se aproxima, uma constelação de

factores, como o isolamento, a ansiedade, o medo, conflitos mal resolvidos e as crises existenciais, poderão contribuir para o agravamento deste sintoma (Ellershaw & Ward, 2003).

Nas últimas 48 horas de vida, a dor manifesta-se em 46 a 56,5% dos doentes (Tabela I). Contudo, havendo um bom controlo prévio, a maioria dos indivíduos não apresenta dificuldades nesta etapa (Neto, 2006). Por vezes a percepção álgica pode estar reduzida. Acredita-se que a síntese de endorfinas, de cetonas e outros metabolitos endógenos com propriedades analgésicas, possam contribuir para esta situação (Ferris, 2004). A depressão da actividade neurológica também pode diminuir a sua percepção. Contudo, uma depressão do nível de consciência não implica necessariamente que exista analgesia. (Mercadante *et al*, 2010)

A dor crónica ou aguda, classificada em nociceptiva, neuropática ou idiopática, poderá advir de múltiplos factores. A caquexia, a perda da mobilidade e a diminuição da perfusão periférica levam a que a dor musculoesquelética e cutânea apresentem uma elevada frequência nesta fase. Na Agonia, é comum um agravamento devido às úlceras de pressão, miofasceíte, espasmos musculares e capsulite adesiva do ombro (Hicks & Rees, 2008). As metástases ósseas, a candidíase oral, a retenção urinária e a obstipação, constituem, igualmente, causas importantes de dor (Fürst & Doyle, 2004). Poderão ocorrer quadros álgicos agudos intensos devido a fracturas patológicas, perfuração visceral ou, menos frequentemente, compressão aguda medular (Harlos *et al*, 2010).

6.2.11. *Dispneia e alterações no padrão respiratório*

A dispneia na Agonia poderá ser um sintoma *de novo* ou estar presente previamente. Na base da dispneia poderão estar os efeitos directos da neoplasia (envolvimento do parênquima, linfangite carcinomatosa) ou os seus efeitos indirectos (obstrução, derrame

pleural, tamponamento cardíaco extenso, ascite, síndrome da veia cava superior). Entre outras causas estão as complicações da doença (pneumonia, tromboembolia pulmonar, hemoptise, anemia, urémia, acidose) ou complicações do tratamento (fibrose pulmonar r dica ou associada à quimioterapia, cardiomiopatia). (Gonçalves & Monteiro, 2004; Harlos *et al*, 2010)

A ansiedade e o “pânico da morte” podem actuar como um ciclo vicioso, agravando a sintomatologia. (Clemens *et al*, 2009; Fürst & Doyle, 2004).

Para além destes aspectos, o desgaste orgânico característico da fase ag nica condiciona o aparecimento de alterações significativas no padrão respiratório, muitas vezes de difícil controlo. Inicialmente, pode ocorrer taquipneia devido a astenia, ansiedade e retenção de dióxido de carbono, mas, com a exaustão dos músculos respiratórios, a frequência respiratória diminui. (Booth *et al*, 2004). A disfunção do centro respiratório, em particular, a diminuição da sensibilidade   pressão parcial de oxig nio, pode originar períodos erráticos de bradipneia e apneias primárias. O padrão de Cheyne-Stokes também poderá ser evidente, com paroxismos regulares e crescentes de polipneia reflexa entre os períodos de apneia. (Fauci *et al*, 2008)

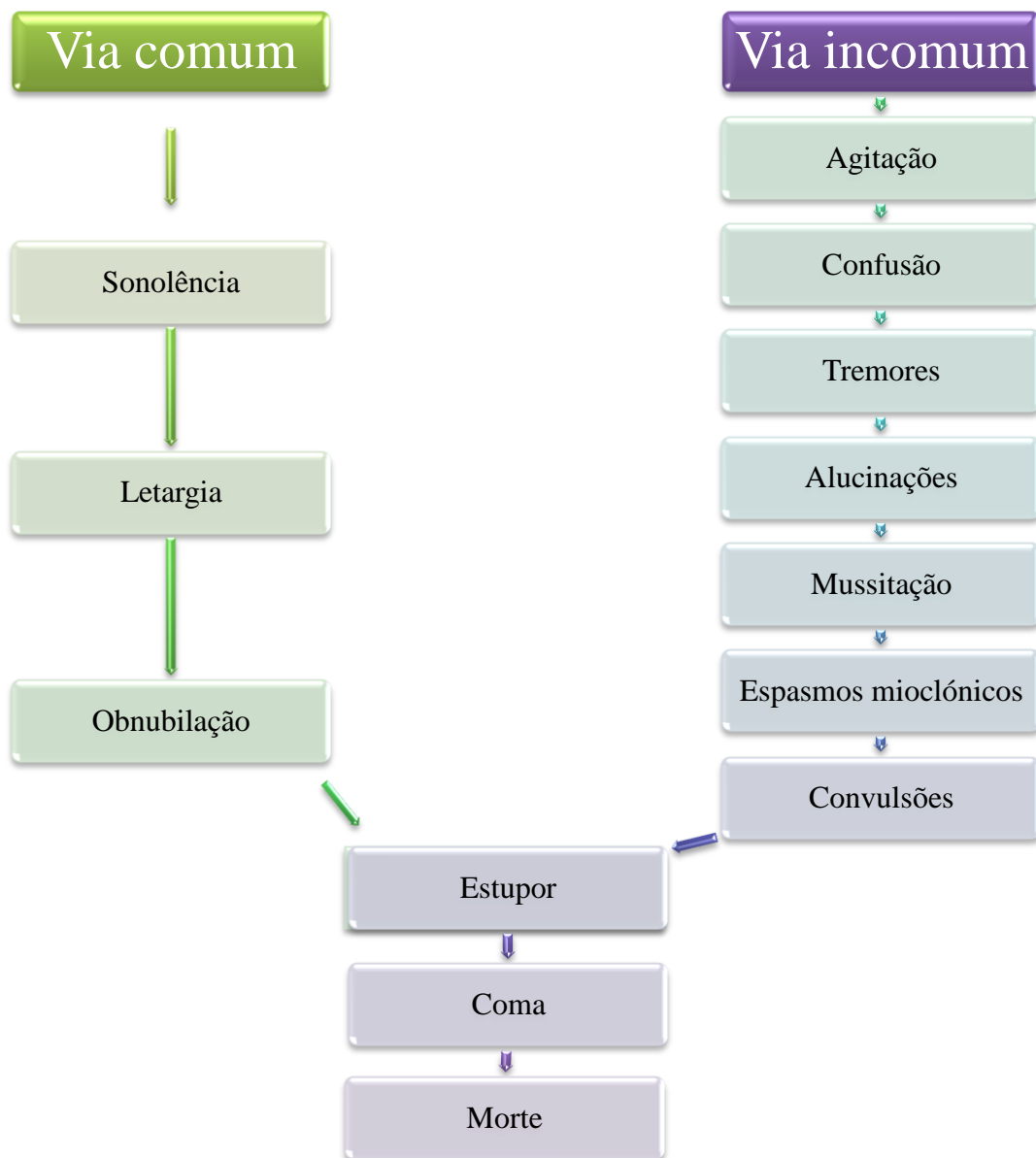
Nas últimas horas a minutos, a respiração ag nica traduz-se em episódios de gemido intercalados por apneias de 1 a 3 minutos. O gemido é um reflexo de auto-ressuscitação gerado a nível bulbar. Ocorre em resposta   hipoxémia severa, resultando na abertura espástica da boca com contração do diafragma e retração do osso hióide (Perkin & Resnik, 2002). Resulta na diminuição da pressão intra-tor tica durante a inspiração, promovendo o retorno venoso e aumentando a pressão intra-tor tica na expiração. Este mecanismo melhora a oxigenação pulmonar, a perfusão coronária e a contractilidade, com aumento do débito card ico (Manole & Hickey, 2006). Contudo, no doente ag nico, o ciclo enfraquece progressivamente até se estabelecer a apneia terminal (Ross & Alexander, 2001).

6.2.12. *Sintomas neuropsiquiátricos: evolução do estado de consciência, delirium terminal, mioclonias e convulsões*

Mais de metade dos doentes mantém a consciência até ao último dia de vida. Porém, à medida que a morte se aproxima, a disfunção neurológica torna-se mais evidente. (Pautex *et al*, 2009). A nível sensorial, a visão é um dos primeiros sentidos a ser afectado, acreditando-se que a audição e o tacto sejam mantidos até ao final. Consecutivamente, verifica-se uma perda progressiva da consciência com diminuição da capacidade de comunicação (Barón *et al*, 2006). A tabela II ilustra esta evolução, de acordo com o estudo prospectivo realizado por Morita *et al* (1998).

Tabela II. Evolução do estado de consciência ao longo da última semana de vida de 100 doentes oncológicos terminais (Morita *et al*, 1998)

Tempo antes da morte	Vigília	Sonolência	Coma
1 semana	56%	44%	0%
24 horas	22%	62%	12%
6 horas	8%	42%	50%



Esquema 2. Evolução do estado de consciência durante a Agonia. [Adaptado de Ferris (2004)]

O esquema 2 apresenta duas vias de progressão do estado de consciência durante o processo de morte activa (Ferris, 2004).

Cerca de 80% dos doentes agónicos seguem a “via comum”, reflectindo uma depressão gradual da consciência, o que induz uma morte tranquila. Neste contexto, por

vezes, pode ocorrer *delirium* hipoactivo devido a causas potencialmente reversíveis, porém, pela sua apresentação, na maioria das vezes é sub-diagnosticado. (Breitbart & Alici, 2008)

Os restantes doentes evoluem pela “via incomum” (26-55% de acordo com os dados da tabela I), manifestando episódios de *delirium* hiperactivo, com agitação, confusão, tremores, alucinações, mussitação e outras alterações verbais, e em alguns casos, espasmos mioclónicos e convulsões. (Emanuel *et al*, 2001; Fauci *et al*, 2008). Esta via pode ser bastante inquietante para os familiares e para os próprios doentes, especialmente quando mantêm a percepção da perturbação que causam. (Harlos *et al*, 2010).

Estes eventos poderão ocorrer de forma isolada ou em simultâneo, de modo mais acelerado ou mais lento, não sendo obrigatório que sucedam de acordo com a sequência apresentada.

Na base destas alterações da consciência, sejam elas depressoras, estimulantes ou mistas, poderão estar múltiplos factores. Neste contexto, a dor, a dispneia, a retenção urinária e a obstipação deverão ser inicialmente excluídas (Neto, 2006). A maioria dos fármacos utilizados em Cuidados Paliativos pode causar alterações no estado de consciência, em particular quando ocorre insuficiência hepática ou renal. Entre alguns, estão os opióides (sobretudo a morfina e a meperidina), os anticolinérgicos, os ansiolíticos, os antidepressivos, os antipsicóticos, os antiepilépticos, os corticoesteróides e os anti-inflamatórios não-esteróides (White *et al*, 2007). Outros factores que poderão estar envolvidos são: isquémia cerebral, hipóxia ou hipercapnia, desequilíbrios hidroelectrolíticos entre os quais hiponatremia, hipercalcémia, hipo ou hiperglicémia, encefalopatia hepática, urémia, sépsis e envolvimento metastático meníngeo ou cerebral (Keeley, 2007). As alterações bruscas do ambiente envolvente, a ansiedade e outros agentes psicossociais são também factores preponderantes na ocorrência de *delirium* (Fürst & Doyle, 2004).

As mioclonias e as convulsões são mais raras, ocorrendo em 2-12% dos casos (tabela I). Estes sintomas poderão ser um sinal precoce de neurotoxicidade opióide, dos efeitos extrapiramidais da metoclopramida ou dos neurolépticos, da descontinuação brusca de benzodiazepinas ou gabapentina, embora também possam depender das causas enunciadas atrás (Barón *et al*, 2006).

7. MEDIDAS DE INTERVENÇÃO

7.1. Princípios Gerais

O objectivo de qualquer intervenção na agonia é o conforto do doente, o que implica um bem-estar integral. Deste modo, é essencial um adequado suporte psicossocial, espiritual e religioso. Uma vez que muitas das alterações podem causar ansiedade nos familiares e, consequentemente, aos próprios doentes, é fundamental explicar que, parte delas, como por exemplo, o estridor, não causam necessariamente sofrimento (Glajchen, 2004).

A intervenção médica deve centrar-se no controlo dos sintomas. A suspeição e o bom senso clínico são essenciais e o recurso a meios complementares de diagnóstico é reservado aos casos cujo resultado final se preveja efectivamente benéfico. A prescrição farmacológica deve ser idealmente realizada antes do estabelecimento dos sintomas, de modo a permitir o seu controlo rápido e eficaz. (Ellershaw e al, 2001). No caso de se observar a perda da via oral, será necessário modificar as vias de administração dos fármacos, de acordo com as particularidades do doente e da disponibilidade institucional.

Deve eliminar-se a instrumentação desnecessária e a medicação fútil e otimizar-se os cuidados de enfermagem, nomeadamente os cuidados à pele, boca, olhos, cuidados urinários e intestinais.

7.1.1. O local

Tratando-se de uma etapa emocionalmente complexa, a intimidade e familiaridade do domicílio é, para muitos, o local mais adequado para morrer (Tang, 2003). Contudo, ou devido ao isolamento, ou porque nem sempre a família consegue dar resposta às necessidades de um doente com estas características, muitos destes indivíduos necessitam de ser institucionalizados em lares comunitários, em casas de saúde ou outros estabelecimentos (Twycross, 2003).

Independentemente do local escolhido, o mais importante será assegurar os desejos e o conforto do doente. É fundamental que seja garantido, quando necessário, um suporte médico, de enfermagem ou familiar adequado e eficaz (Glajchen, 2004).

Wowchuk *et al* (2009) demonstraram que, no Canadá, a disponibilização de *kits* domiciliários contendo instrumentos e fármacos necessários na fase de Agonia, representou uma redução apreciável do número de internamentos agudos, minimizando o desconforto associado a estas deslocações.

A presença de sintomas de difícil controlo, uma má resposta na prestação de cuidados, a exaustão dos familiares, ou mesmo o pedido expresso do doente ou da família, poderão constituir motivos de internamento do doente (Neto, 2006). Zuylen *et al* (2006) documentaram que a dor, a dispneia e o *delirium* são os principais sintomas associados à admissão de doentes agónicos, numa Unidade de Cuidados Paliativos em Roterdão.

7.1.2. Descontinuação de procedimentos e medicação fúteis

Estabelecida esta fase, devem suprimir-se quaisquer medidas que provoquem desconforto, como exames complementares de diagnóstico de rotina, acessos invasivos, monitorização dos sinais vitais, e outros procedimentos de enfermagem desnecessários como as mobilizações excessivas. (Ellershaw & Wilkinson, 2003)

Para minimizar o risco de interacções com os fármacos utilizados na agonia, é importante proceder-se à descontinuação de medicação desnecessária, nomeadamente a insulina, antidiabéticos orais, diuréticos antiarrítmicos, heparina, antibióticos, antidepressivos, laxantes, broncodilatadores, entre outros (Lepine & Pazos, 2007).

7.1.3. Alteração das vias de administração de fármacos:

A via preferencial de administração de fármacos, em Cuidados Paliativos, é a via oral, pelo que, se funcional, deve manter-se. Contudo, a incapacidade de deglutição da maioria dos doentes agónicos conduz à selecção de uma via alternativa. A via de eleição nestes doentes é a via subcutânea, com características que permitem a administração no domicílio (Marques *et al*, 2005). A sua biodisponibilidade é sobreponível à da via endovenosa, com índice de absorção semelhante ao da via intramuscular. Evita o efeito de primeira passagem hepática, optimizando a potência do fármaco. Apresenta menor desconforto e menor risco de hemorragia, embolia, infecção, extravasão, e outras complicações locais e sistémicas associadas à via endovenosa e intramuscular. Para além disso, a maioria destes doentes apresenta esclerose das veias periféricas e atrofia das massas musculares, o que torna estas vias pouco adequadas. Podem, todavia, ser necessárias no caso de anasarca ou hemorragia

aguda profusa, no caso de intolerância à via subcutânea ou de limitações inerentes às características de certos fármacos (Lepine & Pazos, 2007)

A via subcutânea permite a administração de fármacos, em bólus ou infusão contínua, ou a hidratação através da hipodermoclise. A hipodermoclise demonstrou ser um método subcutâneo cómodo de administração de soros ou fármacos nos doentes agónicos. Consiste na colocação de uma agulha epicraniana na região torácica ou abdominal ajustada a uma tubuladura. Esta adapta-se ao soro, às seringas ou as bombas de infusão em intermitente ou contínua. As bombas permitem a administração concomitante de vários fármacos, em geral 3, de acordo com a compatibilidade entre os diferentes compostos. Em Portugal, apresenta ainda utilização escassa em Cuidados Paliativos. (Marques *et al*, 2005; Neto, 2008)

Na fase de Agonia não deverão iniciados dispositivos transdérmicos, pois, apesar de confortáveis, devido à sua absorção errática e início de acção lento são pouco apropriados para o controlo da exacerbação dos sintomas. O mesmo é válido para as formas orais de libertação prolongada. A via rectal pode ser utilizada como alternativa em algumas situações, para além de pouco cómoda e existem poucas formulações rectais disponíveis. (Glare *et al*, 2003; Lopes, 2009)

7.1.4. Hidratação e alimentação, cuidados às mucosas

Deve ser explicado aos familiares que a diminuição da ingestão de alimentos e líquidos faz parte do processo. A alimentação e a hidratação não deverão ser forçadas. Pelo desconforto, risco de aspiração e infecção associadas, não estão indicadas a nutrição parentérica e a colocação de sondas nasogástrica ou percutânea. Não existe evidência científica de que estes procedimentos melhorem o estado geral ou modifiquem a sobrevivência. (Cervo *et al*, 2006; Rothaermel *et al*, 2009)

Os benefícios da hidratação parentérica no doente agónico, em especial se estiver em coma, são limitados, pelo que, segundo Ellershaw *et al* (2001), deve ponderar-se a sua interrupção.

Em relação à desidratação, é importante avaliar o modo e a gravidade de instalação dos sintomas que a acompanham, como o *delirium*, as mioclonias e as convulsões. Estes sintomas poderão ser controlados através da soroterapia. De qualquer forma, a abordagem deve ser individualizada. Nos casos de infecção, distúrbio metabólico ou obstrução mecânica, geralmente, a hidratação deve ser iniciada. Deve recorrer-se à hipodermoclise, caso a via oral esteja indisponível, a um ritmo de cerca de 1000-1500ml/24h de soro isotónico ou glicosilado (Thorns & Garrard, 2004; Barón *et al*, 2006; Querido & Guarda, 2006)

Os cuidados às mucosas, como a humidificação e limpeza da boca, nariz e olhos, são fundamentais. Se o doente mantém a capacidade de deglutição, devem oferecer-se líquidos frios, sumos de fruta, gelados, gelatinas, pedaços de ananás de acordo com o gosto pessoal. Se a deglutição não está presente, pequenas porções água semi-líquida, gelo, uma gaze húmida ou, em alternativa, o uso de um humidificador ou de um nebulizador, poderão ser uma opção viável. Pode recorrer-se à aplicação de lágrimas artificiais para minimizar o desconforto ocular. Estes cuidados deverão ter lugar idealmente a cada 2 horas. (Glare *et al*, 2003)

7.1.5. Cuidados urinários e intestinais

A oligúria está, muitas vezes, associada à falência renal, contudo pode ocorrer por retenção urinária. Se causar dor, dispneia, *delirium* deve recorrer-se à colocação de sonda vesical (Neto, 2006).

A melhor forma de evitar os problemas intestinais será um bom controlo intestinal na fase prévia à agonia. A obstipação causa náuseas e vómitos. A obstrução mecânica poderá ser

agravada pela metoclopramida (Ross & Alexander, 2001). O uso de opióides deverá ser complementado, numa fase prévia, com o uso de laxantes. Se a obstipação for sintomática ou no caso de oclusão, poderá utilizar-se a levomepromazina, a butilescopolamina, a escopolamina, ou em alguns casos o octreótrido, associados ou não a midazolam. A utilização de clisteres pode ser ponderada, apenas como último recurso. (Ripamonti *et al*, 2000) (Lepine & Pazos, 2007)

No caso de incontinência podem usar-se fraldas, com o inconveniente da necessidade de substituição frequente. Em situações especiais, as sondas urinárias ou rectais são uma opção (Ferris, 2004).

7.1.6. Febre e hipersudorese

A utilização de antipiréticos está indicada quando a febre provoca desconforto. Neste contexto, usa-se, preferencialmente, o ceterolac (30-60 mg sc nas 24h) ². Medidas básicas como a exposição do doente e a aplicação de compressas húmidas são igualmente importantes. (Duncan, *et al* 1995; Hicks & Rees, 2008)

7.1.7. Hemorragia maciça

A hemorragia é uma situação delicada e fatal em poucos minutos, apresentando repercussões psicológicas importantes no doente e sua família. É conveniente dispor-se de panos verdes ou escuros para minorar o impacto da cor do sangue. Na maioria dos casos, é necessário o recurso à sedação terminal, não estando indicadas outras medidas. (Barón *et al* 2006; Nauck & Alt-Epping, 2008)

² Sc: subcutânea; h: horas

7.1.8. Náuseas e vômitos

Dada a dificuldade de determinação da etiologia, na maior parte dos casos, é recomendada a utilização de um antiemético de largo espectro. Glare *et al*, (2003) propõem assim o uso de anti-histaminicos com efeitos antimuscarínicos, tais como a ciclizina³ ou o dimenidrato⁴, que actuam no centro do vômito.

O haloperidol (1,5-5 mg a cada 6-8h, 1,5-5 mg nas 24h) é útil no caso de vômitos de origem metabólica (hipercalcémia, urémia). A metoclopramida (10 mg a cada 6h, 30-100 mg nas 2h) é adequada quando a causa é a estase gástrica, podendo agravar os sintomas no caso de obstrução mecânica. São ambos antagonistas da dopamina (Twycross, 2003; Ross&Alexander 2001; Harlos *et al*, 2010)

A levomepromazina (6,25mg a cada 6-8h, 12,5mg/24h), actua especificamente no centro do vômito, contudo causa sedação e irritação local (Glare *et al*, 2003).

Os antagonistas da acetilcolina podem ser úteis no caso de náuseas e vômitos de origem vestibular ou farmacológica. (Ross & Alexander, 2001)

A dexametasona é o fármaco de escolha se a causa for hipertensão intra-craniana (Lepine & Pazos, 2007), mas pode precipitar na presença de midazolam e haloperidol (Harlos *et al*, 2010)

No caso de vômitos intratáveis pode ser necessário o recurso à sedação terminal.

7.1.9. Estridor

Os estudos existentes são escassos e pouco esclarecedores quanto aos benefícios efectivos da intervenção terapêutica, devido à dificuldade de avaliação da percepção nestes

³ Não disponível em Portugal

⁴ Só existe na forma oral (Lopes, 2009)

doentes. Uma vez que a maioria apresenta depressão da consciência, supõe-se que não seja causa de sofrimento. (Hallenbeck, 2003)

A terapêutica tem como objectivo principal minimizar a ansiedade dos familiares e dos profissionais de saúde, porque não existe evidência de que a intervenção proposta seja diferente do placebo, em termos de benefício para o doente, (Wee & Hillier, 2009).

Como medida inicial, deve evitar-se qualquer administração oral, devido ao risco de aspiração. Se possível deverá colocar o doente em decúbito lateral, com a cabeça em inclinação anterior (Gonçalves & Monteiro, 2004).

Poderá recorrer-se ao uso de anticolinérgicos, como a escopolamina numa dose de 0,4 mg sc a cada 4h, considerando a infusão contínua se for necessário 1,2mg nas 24h. Se o sintoma persistir após 24h, deve-se aumentar para 2,4 mg. (Glare *et al*, 2003). É necessária precaução na insuficiência renal, podendo causar sedação. (Lopes, 2009)

A butilescopolamina, tal como o glicopirrolato, não atravessam a barreira hemato-encefálica, o que permite que se usem isolados. O glicopirrolato tem um início de acção mais rápido que a butilescopolamina. Tem sido utilizado do Reino Unido, mas não está comercializado em Portugal. A butilescopolamina pode usar-se a 20-60 mg sc a cada 4-6h ou em infusão contínua 60-180 mg sc nas 24h. (Likar *et al*, 2008)

Os fármacos anteriores podem causar taquicardia, retenção urinária, hipotensão e xerostomia – (Lopes, 2009) –, pelo que, se o doente está consciente, não devem ser utilizados como profilaxia. Por outro lado, não actuam sobre as secreções formadas, devendo administrar-se assim que estas são detectadas (Ferris *et al*, 2002).

Os sintomas desaparecem em cerca de 1h em 50 % dos casos. (Wildiers *et al*, 2009)

Caso as secreções sejam muito abundantes pode administrar-se furosemida (10-20 mg, sc) e aspirar-se muito suavemente, embora este método não deva ser prática corrente. (Morita *et al*, 1998; Gonçalves & Monteiro, 2000).

7.1.10. Dor

A abordagem inicial da dor inclui uma investigação qualitativa, ao nível da intensidade, localização, padrão temporal, factores agravantes e etiologia, procurando reverter as causas possíveis, desde que esta avaliação não condicione um atraso excessivo na palição deste sintoma. (Walling *et al*, 2008)

Por vezes pode ser difícil distinguir a dor de ansiedade ou *delirium*, sendo, também particularmente complexa a sua avaliação nos doentes com depressão da consciência. Existem instrumentos que poderão ser úteis neste caso, nomeadamente a *CCPOT*, uma escala que procura relacionar a expressão facial, o aumento da tensão muscular, as alterações ventilatórias e verbais do doente menos consciente, com a probabilidade de existência de dor. (Cherny *et al*, 2009).

No doente agónico, os fármacos de eleição para o controlo da dor são os opióides fortes (Wiffen *et al*, 2003). A morfina é o fármaco mais regularmente utilizado no tratamento da dor oncológica moderada a severa, devido à sua eficácia analgésica, tolerabilidade e relação custo-benefício (Quigley, 2005). Apesar da emergência de opióides fortes alternativos, ainda não existe evidência suficiente que comprove a sua superioridade em relação à morfina (Quigley, 2008). Destes, existem várias opções em Portugal, entre as quais, a buprenorfina, o fentanil, a hidromorfona, a metadona e a oxicodona., úteis nos casos de intolerância à morfina, ou quando esta se apresenta pouco eficaz (Lopes, 2009). Existem tabelas que sistematizam as doses equianalgésicas entre diferentes fármacos. Contudo, estas razões de conversão nem sempre são lineares, apresentando variabilidades intra e inter-individuais, devendo ser interpretadas com cautela (Shaheen *et al*, 2009). A tabela III apresenta algumas propriedades relativas entre os diferentes opióides existentes em Portugal.

Tabela III. Algumas propriedades dos opióides fortes. [Adaptado de Twycross(2003)]

	Potência relativamente à morfina oral	Duração habitual de acção	Semi-vida plasmática
Morfina	–	3-7 h	1,5-2 h
Buprenorfina	60	6-9 h	3h
Fentanil	100	3-4h	3h
Hidromorfona	7,5	4,5 h	2,5 h
Metadona	5-10	4-6h dose única 8-12h doses repetidas	8-75 h
Oxycodona	1,5-2	4-6 h	3,5 h

Um dos inconvenientes da utilização de morfina subcutânea, é a necessidade de um grande volume de diluição. A diacetilmorfina (heroína) apresenta solubilidade e potência superiores a este composto, estando indicada, de acordo, com Ellershaw & Wilkinson (2003), para o tratamento da dor na Agonia. Contudo, uma vez que composto não está disponível no nosso país, no quadro I apresenta-se uma proposta padrão de abordagem da dor através da utilização de morfina.

Quadro I. Abordagem da dor na Agonia utilizando opióides

1. No doente sem dor, controlado previamente por opióides, deve considerar-se a conversão para o equivalente subcutâneo, se existir, em perfusão contínua. Por exemplo, se estiver a usar morfina oral, a dose subcutânea diária será 1/3 da dose oral.
2. Na presença de dor em doentes em uso corrente de opióides, existem várias hipóteses a ser consideradas:
 - a. Esta dor pode resultar de uma diminuição da absorção (por vómitos, por exemplo). Neste caso, a administração imediata de 1/6 da dose habitual das 24h em bólus subcutâneo, é geralmente suficiente, passando à infusão contínua na dose habitual.
 - b. Se resultar de uma hiperalgesia efectiva, deve aumentar-se a dose de 1/4 a 1/3 de cada vez até a dor desaparecer, mantendo em infusão contínua a dose total usada para as 24 horas.

Pode ser necessária a rotação de opióides ou adicionar um agente adjuvante.

(Glare *et al*, 2003)

3. Num doente *virgem* de opióides, Hanks *et al* (2010) propõem a utilização de morfina numa dose inicial de 2,5-5 mg sc a cada 4 horas. Se ao fim de 24 horas, tiverem sido necessárias mais do que 2 administrações, deve considerar-se a infusão contínua, usando a dose total das 24 horas (Glare *et al*, 2003).

No caso de dor crítica, Lepine e Pazos (2007), aconselham uma dose inicial de morfina superior (5-10 mg) com readministrações a cada 30 minutos até se obter analgesia. Se o doente estiver capacitado, pode recorrer-se a bombas de auto-controlo.

(Deve prescrever-se uma dose de resgate de 1/6 para ser utilizada atempadamente nas exacerbações)

Segundo Watanabe *et al* (2008) a infusão intermitente e a infusão contínua de opióides, não apresentam diferenças a nível de eficácia no alívio dos sintomas ou a nível de efeitos secundários.

Não é aconselhado iniciar fórmulas de libertação prolongada nesta fase (Abernethy *et al*, 2003). Se o doente estiver a utilizar dispositivos transdérmicos de fentanil deverá mantê-los. Caso surja dor, deverá administrar-se morfina subcutânea na dose de resgate equivalente a ½ da dose total de fentanil, mantendo o dispositivo. Pode optar-se por utilizar fentanil subcutâneo, mas a conversão é mais complexa. (Walling *et al*, 2008).

A metadona apresenta um perfil de acção complexo, não devendo, também, ser iniciada nestes doentes. No nosso país o seu uso como analgésico é limitado, necessitando de uma autorização especial de utilização. (Twycross, 2003)

Atingir um balanço entre o controlo da dor e a ocorrência de efeitos tóxicos dos opióides pode ser difícil. Consecutivamente, a toxicidade, as crises sintomáticas e os mecanismos inerentes à própria morte podem apresentar uma clínica sobreposta. Estes efeitos, como se observa no quadro II, podem ser revertidos através de medidas sintomáticas, ou por diminuição da dose ou da frequência das administrações, por diluição através da hidratação, ou recorrendo a opióides alternativos (Quigley C. , 2005).

Quadro II. Efeitos secundários da morfina e respectivo controlo.[Adaptado de Twycross(2003)]

Acção	Intervenção
Estase gástrica, obstipação	Metoclopramida
Sedação	Optimização da dose; Metilfenidrato
<i>Delirium</i> hiperactivo	Haloperidol; Rotação de opióides
Hiperexcitabilidade (mioclonias, hiperalgesia)	Midazolam; Optimização dose; Rotação de opióides
Náuseas e vómitos	Antiemético profilático
Prurido	Ondaseton
Broncoconstrição	Anti-histaminico + broncodilatador; Rotação de opióides

A morfina apresenta dois metabolitos activos: a morfina-6-glucoronato (M6G), mais potente que a morfina, e a morfina-3-glucoronato (M3G), um metabolito inactivo. Nos doentes a tomar doses elevadas de morfina e na insuficiência renal, se não se otimizar a terapêutica, existe o perigo cumulativo de overdose. Nesta situação verifica-se uma depressão da consciência, bradicardia e miose (Twycross, 2003). Estas alterações são progressivas e ocorrem a um ritmo regular – excepto se a dose for demasiado elevada – o que auxilia na distinção das alterações bruscas e erráticas características da Agonia (Harlos *et al*, 2010). Não está indicado o uso de naloxona nesta fase (Gunten e al 2001).

Paradoxalmente, em algumas situações pode ocorrer hiperexcitabilidade, com hiperalgesia e mioclonias, causada pelo M3G, que antagoniza directamente o efeito analgésico da morfina. Neste caso, está indicada a rotação de opióides, numa dose inferior à que seria equivalente (Twycross, 2003).

A dor neuropática e dor musculoesquelética poderão ser refractárias aos opióides isoladamente. Habitualmente, a dor neuropática não surge de novo, pelo que, em geral, existe uma associação prévia de antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes, ou outros agentes adjuvantes. Nesta fase, é necessário converter os fármacos para os seus equivalentes não orais. A carbamazepina rectal, o clonazepam e a quetamina subcutâneos podem ser boas alternativas. Para a dor musculoesquelética, o piroxicam em gel, o diclonofenac rectal, o cetorolac subcutâneo ou a dexametasona, poderão complementar o recurso aos opióides. (Hicks & Rees, 2008; Walling *et al*, 2008)

Quando a dor é intratável por estes métodos pode ser necessário recorrer à sedação terminal, embora, de acordo com os dados d, seja uma pratica poucas vezes necessária. Não é aconselhável a utilização de opióides isolados para este efeito, porque as doses requeridas poderão causar efeitos tóxicos graves. Deverá manter-se o fármaco em dose analgésica, devido a risco de hiperalgesia, recorrendo à adição de outros agentes sedantes (Harlos *et al*, 2010)

7.1.11. *Dispneia e alterações no padrão respiratório*

O objectivo principal da intervenção na dispneia é regularizar os ciclos respiratórios, reduzindo a ansiedade e percepção da respiração com um mínimo de sedação possível. Muitas vezes, a correcção da dispneia permite uma maior lucidez (Twycross, 2003).

Existem medidas básicas de abordagem da dispneia que não devem ser esquecidas. Algumas delas passam por reposicionar o doente a 45°, abrir a janela, usar um abano, uma ventoinha, um humidificador ou recorrer a técnicas de relaxamento. (Booth *et al*, 2008)

Poderá recorrer-se à administração de oxigénio através de uma cânula nasal. Porém, mesmo existindo hipoxémia prévia, muitos doentes mantêm-se dispneicos com a

normalização da saturação de oxigénio. Se causar desconforto deve retirar-se. O uso de uma pequena ventoinha demonstrou-se mais eficaz que a oxigenioterapia na palição da dispneia terminal. O mecanismo de acção em ambos os casos é pouco conhecido, mas crê-se que o fluxo de ar frio estimule o 2º ramo do trigémio, causando relaxamento. (Watanabe, 2000; Clemens *et al*, 2009)

Os opióides subcutâneos ou orais são o tratamento farmacológico de eleição para a dispneia, reduzindo a ansiedade e a frequência respiratória, sem modificarem a saturação de oxigénio. O recurso à nebulização não demonstrou superioridade relativamente ao placebo. (Jennings A, 2002). Na escassez de avaliações suficientes que demonstrem a dose e o fármaco ideais, e, uma vez que os opióides são requeridos para tratar concomitantemente a dor e a dispneia, a titulação da dose deve ser feita de acordo com os pressupostos apresentados para a dor, até se obter uma frequência respiratória de 15 ciclos por minuto. (Glare *et al*, 2003; Harlos *et al*, 2010)

No caso de ansiedade marcada, pode utilizar-se midazolam, em associação aos opióides ou isoladamente (Twycross, 2003). O midazolam é a benzodiazepina de eleição na Agonia. Não tem metabolitos activos, apresenta uma semi-vida de 5h e é compatível com o uso de morfina (Brunnhuber *et al*, 2008). Deve iniciar-se a uma dose 2,5-10 mg sc a cada 4h até cessação dos sintomas. Ao fim de 24h, caso se tenha administrado duas ou mais doses, aconselham a infusão continua com a dose total usada. Barón *et al* (2006) consideram, como alternativas, o uso de lorazepam 0,50-2 mg sublingual ou oral ou diazepam 2-10 mg oral ou rectal. Em algumas situações, as benzodiazepinas podem causar agitação paradoxal (Jackson & Lipman, 2004). Nestes casos pode recorrer-se a haloperidol (Twycross, 2003) ou a levomepromazina (Glare *et al*, 2003).

As alterações respiratórias causadas pela disfunção central, poderão não responder correctamente à acção farmacológica. Se forem uma causa de perturbação importante, pode

ser necessária a sedação profunda, aumentando-se a dose destes fármacos ou recorrendo ao propofol. (Perkin & Resnik, 2002)

7.1.12. *Sintomas neuropsiquiátricos: delirium terminal, mioclonias e convulsões*

A suspeição e o bom senso clínico são essenciais e os meios complementares de diagnóstico só deverão ser utilizados caso resultado final se preveja efectivamente benéfico para o doente e para a família.

O recurso a medidas gerais é essencial. A presença de familiares, desde que não agrave a agitação pode ser um fundamental, tal como manter um ambiente tranquilo, eliminando fontes de stress, diminuindo a luminosidade, recorrendo à musicoterapia ou mesmo ao uso de técnicas de relaxamento previamente aprendidas. O acompanhamento psicológico prévio pode minimizar a intensidade das crises (Glare *et al*, 2003).

Em metade dos casos, as causas de *delirium* são reversíveis. Se prevê que a Agonia perdure por um dia ou mais, pode valer a pena identificá-las e corrigi-las (White, 2007). Se o motivo do *delirium* for a toxicidade farmacológica deve otimizar-se a medicação (Quigley, 2005). Medidas como a administração, de corticosteróides se hipertensão craniana, de antibióticos se infecção, de oxigénio se hipoxia ou a correcção de distúrbios metabólicos podem estar indicadas, mas apenas com objectivos sintomáticos (Harlos *et al*, 2010).

Se a morte for eminente em poucas horas, poderá ser mais adequado o recurso directo a psicofármacos. Hanks *et al* (2010) referem a correcção das alterações na glicémia como uma possível excepção. Igualmente, a introdução de uma sonda vesical ou de um clister de limpeza, no caso de retenção urinária ou fecal, podem reverter a sintomatologia de imediato (Neto, 2006).

Existem duas opções farmacológicas na abordagem do *delirium*: substâncias de perfil sedante, como as benzodiazepinas, ou fármacos de perfil tranquilizante, como os neurolépticos.

Para o tratamento do *delirium* hipoactivo, os fármacos que causam menos sedação seriam mais adequados, contudo este sintoma demonstrou-se pouco sensível ao efeito dos neurolépticos (Breitbart *et al*, 2002). Gagnon *et al* (2005), verificaram que o uso de dimetilfenidrato em 14 doentes apresentando *delirium* hipoactivo terminal, levou a melhoria do quadro clínico ao fim de uma hora em 13 deles. Contudo, segundo os autores, o recurso a psicoestimulantes na Agonia necessita de mais avaliações.

De acordo com Glare *et al* (2003), a abordagem inicial do delirium hiperactivo deve ser feita recorrendo a midazolam, com o esquema utilizado para o tratamento da dispneia. As mioclonias e convulsões também apresentam boa resposta a este fármaco, neste caso, utilizando 10 mg como dose inicial (Lepine & Pazos, 2007).

Glare *et al* (2003) limitam o recurso aos neurolépticos às situações em que, na base do *delirium*, estejam distúrbios metabólicos, alterações sensoriais, ou excitação paradoxal devida às benzodiazepinas. Devido a este efeito, Harlos *et al* (2010) não recomendam uso de benzodiazepinas isoladas. Deste modo, aconselham o uso de haloperidol 0,5-2,5 mg sc a cada 6h ou 2,5-10 mg sc nas 24h, com associação posterior de midazolam, caso não se verifique melhoria do quadro após 3 administrações.

O haloperidol é o fármaco com maior experiência de uso no controlo da agitação. Não existe, contudo, evidência científica que determine inequivocamente um fármaco ou classe de eleição para o tratamento do *delirium* terminal. (Kehl, 2004; Leonard *et al*, 2008). Os antipsicóticos atípicos, como a olanzapina ou a risperidona, poderão apresentar menos efeitos secundários, nomeadamente os efeitos extrapiramidais, contudo a sua acção não está demonstrada para o uso na Agonia (Schwartz & Masand, 2000; Casarett *et al*, 2002)

No caso de *delirium* refractário ao tratamento, pode ser necessária sedação profunda, substituindo o haloperidol por levomepromazina (12,5-25 mg sc a cada 6h ou 100 mg sc nas 24h), mantendo o midazolam, o qual se reduz progressivamente. Como alternativa pode recorrer-se ao fenobarbital (100-200 mg sc a cada 6h ou 800-1600 mg sc nas 24h), ou ao propofol em caso extremos (Twycross, 2003)

7.1.13. *Sedação terminal*

Na Agonia, quando os sintomas físicos e neuropsiquiátricos severos são refractários ao tratamento, o recurso à sedação terminal poderá ser inequívoco.

Diversos estudos, levados a cabo em diferentes centros, apontam para uma necessidade de recurso à sedação terminal que varia entre os 1-72% (Sales, 2001). Esta heterogeneidade deve-se não só às variáveis culturais, como à falta de consenso respeitável à terminologia. Alguns autores utilizam o termo de *sedação terminal* ou *sedação paliativa* no sentido estrito de sedação profunda – Rietjens *et al* (2008). Outros englobam as práticas que vão desde a uma leve sedação controlada ao coma induzido – Cameron *et al* (2004).

Sob qualquer das perspectivas, como se observa na tabela VI, o *delirium* é o sintoma que mais frequentemente exige sedação. Outras causas são a dispneia e os vômitos severos, a hemorragia maciça, as mioclonias e as convulsões. A dor é um motivo menos frequente do que se seria de supor. Excepcionalmente, recorre-se à sedação a pedido do doente.

Tabela IV. Causas mais comuns de sedação terminal

	<i>Cameron et al (2004)</i>	<i>Gonçalves et al (2003)</i>	<i>Rietjens et al (2008)</i>
Amostra (doentes)	100	255	157
% de doentes a requerer sedação	20%	10%	43%
Frequência dos sintomas (%)			
<i>Delirium</i> hiperactivo	45	51,7	62
Dispneia severa	10	17,2	47
Vómitos intratáveis	25		
Hemorragia maciça		20,7	
Mioclonias, convulsões	15		
Ansiedade		3,4 (ansiedade+dispneia)	6
Dor	5	3,4 (dor+dispneia)	28
Pedido do doente		3,4	

A avaliação da efectividade da sedação, implica que o ajuste das doses e dos farmacos permitam um equilíbrio entre a moderação do sintoma e o nível de consciência. Idealmente deve implicar um nível inferior a 2-3 na escala de Ramsay (quadro III), contudo a intensidade dos sintomas nem sempre permite este equilibrio, sendo necessária uma sedação profunda, enquanto se aguarda a chegada da morte.

Quadro III. Escala de Ramsay [Adaptação de (Lepine & Pazos, 2007)]

1	Ansioso ou agitado
2	Calmo e colaborante
3	Resposta a estímulos verbais
4	Resposta rápida à percussão glabellar
5	Resposta lenta à percussão glabellar
6	Sem resposta

Os fármacos que se utilizam habitualmente são o midazolam e/ou a levomepromazina, ou anestésicos, como fenobarbital ou propofol. Os três primeiros apresentam boa disponibilidade subcutânea, mas o propofol é de administração endovenosa.

O midazolam é o fármaco de eleição na sedação terminal e pode utilizar-se isolado ou como indutor, retirando-se progressivamente após a introdução de um fármaco de manutenção, como a levomepromazina. As doses de início correspondem às doses de resgate e de manutenção para cada fármaco em utilização para o controlo dos sintomas. Caso estes fármacos falhem, a alternativa pode ser o fenobarbital ou o propofol. Nestes casos deve retirar-se o midazolam e a levomepromazina, reduzindo os opióides para metade. (Barón *et al*, 2006; Harlos *et al*, 2010)

7.2. Protocolos De Actuação

Em países em que os Cuidados Paliativos se encontram mais desenvolvidos, nomeadamente o Reino Unido, o Canadá, os Estados Unidos, Espanha e Holanda, existem protocolos integrados de cuidados, que permitem uma melhor abordagem ao doente agónico nas diferentes áreas da Medicina (Luhrs & Penrod, 2007).

O protocolo de Liverpool (*Liverpool Care Pathway - LCP*), criado no *Marie Curie Palliative Care Institute*, no Reino Unido, aplica-se a doentes oncológicos e não oncológicos, adaptando-se a 4 contextos diferentes: hospitalar, domiciliário, lares comunitários e aos *Hospices* britânicos. Consiste num formulário sistematizado que permite orientar os procedimentos dos diferentes profissionais de saúde generalistas, quando é feito o diagnóstico de Agonia. Este diagnóstico é feito por uma equipa multidisciplinar e os procedimentos visam cumprir 4 objectivos básicos: medidas de conforto, bem-estar psicológico, apoio religioso e espiritual, comunicação adequada entre os prestadores de cuidados, o doente e a família. (Ellershaw & Wilkinson, 2003; Bailey *et al*, 2005)

O recurso a estes protocolos tem demonstrado uma melhoria na detecção e no controlo dos sintomas na Agonia (Veerbeek *et al.*, 2008).

8. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

8.1. O Princípio Do Efeito Duplo

O princípio do efeito duplo baseia-se na premissa de que será moralmente aceite praticar uma acção da qual advenham pelos menos dois efeitos, um potencialmente favorável e outro eventualmente prejudicial, desde que os quatro pressupostos seguintes sejam cumpridos:

1. A acção não deverá ser imoral;
2. A intenção final da actuação será sempre o benefício. O prejuízo poderá ser uma consequência, mas nunca um objectivo;
3. O benefício nunca deverá ser obtido através do prejuízo;
4. A acção deverá ser proporcional ao efeito pretendido.

Em Cuidados Paliativos e, especialmente no contexto de Agonia, este princípio é muitas vezes invocado, concretamente no campo da intervenção farmacológica. Existe algum receio de que os opióides, as benzodiazepinas ou outros sedativos, possam apresentar um risco potencial de encurtamento do tempo de vida. Contudo, está formalmente demonstrado que uma utilização correcta destes fármacos não está associada a uma morte precoce.

(Sykes & Thorns, 2003; Zuylen *et al*, 2006; Maltoni *et al*, 2009; Mercadante *et al*, 2009)

8.2. O Testamento Vital

Em Portugal, ao contrário do que acontece na maioria dos países ocidentais, não existe legislação no que respeita à utilização desproporcionada e fútil de intervenções médicas,

universalmente consideradas como má prática clínica. Estas decisões, por vezes pouco consensuais, são delegadas no bom senso dos profissionais de saúde, que, especialmente em situações de urgência, poderão não estar a par de todos os dados clínicos do doente.

Temas como a reanimação cardiopulmonar, a sedação, a alimentação e a hidratação, os efeitos da medicação e outros aspectos deverão ser debatidas e planeadas com o doente e com os familiares, de forma informada e atempada.

Alguns autores alertam para a problemática da legitimidade das directivas antecipadas previamente pelos doentes, quando deixam de estar capazes, em especial quando entram em conflito com família, ou com a razoabilidade dos profissionais de saúde.

Deste modo, é premente a necessidade de aprovação de uma lei que proteja a autonomia do doente, na forma de um documento, no qual sejam formal e informadamente expressas as deliberações do indivíduo

(Gonçalves *et al*, 2003; Nunes, 2009)

9. CONCLUSÃO

O final de vida está envolvido em questões complexas de ordem psicológica, social e espiritual, intransponíveis por doses elevadas de midazolam ou de morfina. Contudo, é hoje possível diminuir o impacto de problemas como a dor, o *delirium*, a dispneia, os vómitos e outros sintomas graves, que potenciam o sofrimento individual e familiar. Diagnosticar a Agonia é legitimamente difícil, porém paliá-la não é o mesmo que atestar um óbito. Significa, acima de tudo, um último esforço por uma vida com qualidade.

10.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abernethy, A., Currow, D., Frith, P., Fazekas, B., McHugh, A., & Bui, C. (2003). Randomised double blind controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnea. *BMJ* , 327(7414):523-8.

Bailey, F., Burgio, K., Woodby, L., Williams, B., Redden, D., Kovac, S., *et al.* (2005). Improving processes of hospital care during the last hours of life. *Arch Intern Med* , 165(15):1722-1727.

Barón, M., Raposo, C., & Aguirre, Y. (2006). Última etapa de la enfermedad neoplásica progresiva: cuidados en la agonía, síntomas refractários y sedación. *Med Clin (Barc)* , 127(11):421-408.

Booth, S., Moosavi, S., & Higginson, I. (2008). The etiology and management of intractable breathlessness in patients with advanced cancer: a systematic review of pharmacological therapy. *Nat Clin Pract Oncol* , 5(2):90–100.

Booth, S., Wade, R., Johnson, M., Kite, S., Swannick, M., Anderson, H., *et al.* (2004). The use of oxygen in the palliation of breathlessness. A report of the expert working group of the Scientific Committee of the Association of Palliative Medicine. *Respir Med* , 98(1):66–77.

Boyle, P., & Levin, B. (2008). *World Cancer Report 2008*. Lyon:France: IARC:Press.

Breitbart, W., & Alici, Y. (2008). Agitation and delirium at the end of life: "We couldn't manage him". *JAMA* , 300(24):2898-2910, E1.

Brunnhuber, K., Nash, S., Meier, D., Weissman, D., Woodcock, J., & Foundation., U. H. (2008). *Putting evidence into practice: palliative care.* . London: BMJ Group.

Cameron, D., Bridge, D., & Blitz-Lindeque. (2004). Use of sedation to relieve refractory symptoms in dying patients. *SAMJ* , 94(6):445-449.

Casarett, DJ; Inouye, SK; American College of Physicians-American Society of Internal Medicine End-of-Life Care Consensus. (s.d.). Diagnosis and management of delirium near the end of life. *Ann Intern Med* , 135(1): 32-40.

Cervo, F., Bryan, L., & Farber, S. (2006). To PEG or not to PEG: a review of evidence for placing feeding tubes in advanced dementia and the decision-making process. *Geriatrics* , 61(6):30-5.

Cherny, NI; Radbruch, L; Board of the European Association for Palliative Care. (2009). European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. *Palliat Med* , 23(7):581-93.

Clary PL, L. P. (2009). Pharmacologic pearls for end-of-life care. *Am Fam Physician* , 15;79(12):1059-65.

Clemens, K., Quednau, I., & Klaschik, E. (2009). Use of oxygen and opioids in the palliation of dyspnoea in hypoxic and non-hypoxic palliative care patients: a prospective study. *Support Care Cancer* , 17(4):367-77.

Dalal, S., & Bruera, E. (2004). Dehydration in cancer patients: to treat or not to treat. *J Support Oncol* , 2(6):467-79, 483.

Ellershaw, J., & Ward, C. (2003). Care of the dying patient: the last hours or days of life. *BMJ* , 326:30–34.

Ellershaw, J., & Wilkinson, S. (2003). *Care of the dying - A pathway to excellence*. Oxford, Oxford: Oxford University Press.

- Ellershaw, J., Smith, C., Overill, S., Walker, S., & Aldridge, J. (2001). Care of the dying: setting standards for symptom control in the last 48 hours of life. *J Pain Symptom Manage* , 21(1):12-7.
- Emanuel, L., Ferris, F., von Gunten, C., & Von Roenn, J. (2001). The process of dying and managing the death event. *Prim Care* , 28(2):329-38.
- Ethunandan, M., Rennie, A., Hoffman, G., Morey, P., & Brennan, P. (2007). Quality of dying in head and neck cancer patients: a retrospective analysis of potential indicators of care. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* , 100(2):147-52.
- Fassbender, K., Fainsinger, R., Carson, M., & Finegan, B. (2009). Cost trajectories at the end of life: the Canadian experience. *J Pain Symptom Manage* , 38(1):75-80.
- Fauci, A., Braunwald, E., Kasper, D., S, H., D, L., Jameson, J., *et al.* (2008). *Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition*. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Ferris, F. (2004). Last Hours of Living. *Clin Geriatr Med* , 20(4):641-667.
- Ferris, F., Gunten, C., & Emanuel, L. (2002). Ensuring competency in end-of-life care: controlling symptoms. *BMC Palliat Care* , 1(1):5.
- Fürst, C., & Doyle, D. (2004). 18 - The terminal phase. In D. Derek, G. Hanks, N. Cherney, & K. Calman, *Oxford Textbook of Palliative Medicine* (Third ed., pp. 1119-1133). Oxford University Press.
- Glajchen, M. (2004). The emerging role and needs of family caregivers in cancer care. *J Support Oncol* , 2(2):145-55.

Glare, P., Dieckman, A., & Goodman, M. (2003). Symptom control in care of dying. In J. Ellershaw, & S. Wilkinson, *Care of the dying - A pathway to excellence* (pp. 42-61). Oxford: Oxford University Press.

Gonçalves, F., & Monteiro, C. (2004). Sintomas respiratórios no cancro avançado. *Medicina Interna* , 7(4):225-233.

Gonçalves, J., Alvarenga, M., & Silva, A. (2003). The Last Forty-Eight Hours in a Portuguese Palliative Care Unit: Does it Differ from Elsewhere? *Journal of Palliative Medicine* , 6(6):895-900.

Gunten, C., Ferris, F., & Weissman, D. (2001). *Fast Facts and Concepts #39: USING NALOXONE*. Obtido em 25 de Jan de 2010, de End-of-Life Physician Education Resource Center: www.eperc.mcw.edu

Hallenbeck, J. (2003). *Palliative Care Perspectives* (First ed.). Oxford University Press.

Harlos, M., Krakauer, E., & Quinn, T. (2010). Oxford Textbook of Palliative Medicine. In G. Hanks, N. Cherny, N. Christakis, M. Fallon, S. Kaasa, & R. Portenoy, *Oxford Textbook of Palliative Medicine* (Fourth Edition ed., pp. 1550-1568). Oxford University Press.

Hicks, F., & Rees, E. (2008). A 'pain-free' death. *British Medical Bulletin* , 88(1), 23-41.

Hinohara, S. (1993). Sir William Osler's Philosophy on Death. *Ann Intern Med* , 118(8):638-642.

Jackson, K., & Lipman, A. (2004). Drug therapy for delirium in terminally ill adult patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* , 2:(CD004770).

Jennings A, D. A. (2002). A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* , 57(11):939-944.

Keeley, P. (Jun de 2007). Delirium at the end of life. (2405, Ed.) *Clin Evid (Online)* , 2007.pii:2405.

Kehl, K. (2004). Treatment of terminal restlessness: a review of the evidence. *J Pain Palliat Care Pharmacother* , 18(1):5-30.

Kompanje, E. (2006). Death rattle after withdrawal of mechanical ventilation: practical and ethical considerations. *Intensive Crit Care Nurs* , 22(4):214-9.

Leonard, M., Agar, M., Manson, C., & Lawlor, P. (2008). Delirium issues in palliative care settings. *J Psychosom Res* , 65(3):289-98.

Lepine, M., & Pazos, J. (2007). Medical and nursing care for patients expected to die in the Emergency Department. *Emergencias* , 19:201-210.

Lichter, I., & Hunt, E. (1990). The last 48 hours of life. *J Palliat Care* , 6(4):7-15.

Likar, R., Rupacher, E., Kager, H., Molnar, M., Pipam, W., & Sittl, R. (2008). Efficacy of glycopyrronium bromide and scopolamine hydrobromide in patients with death rattle: a randomized controlled study]. *Wien Klin Wochenschr* , 120(21-22):679-83.

Lopes, M. (2009). *Índice Nacional Terapêutico - Publicação trimestral* (Vols. Edição de Mesa - Outono de 2009). Lisboa: Tupam Editores.

Luhrs, C., & Penrod, J. (2007). End-of-life care pathways. *Curr Opin Support Palliat Care* , 1(3):198-201.

Maltoni, M., Pittureri, C., Scarpi, E., Piccinini, F., Martini, F., Turci, P., *et al.* (2009). Palliative sedation therapy does not hasten death: results from a prospective multicenter study. *Annals of Oncology* , 20(7):1163-1169.

- Manole, M., & Hickey, R. (2006). Preterminal gasping and effects on the cardiac function. *Crit Care Med* , 34(12 supl): 438-441.
- Marques, A., Gonçalves, E., Salazar, H., Neto, I., Capelas, M., Tavares, M., *et al.* (2009). O desenvolvimento dos cuidados paliativos em Portugal. *Patient Care* , 14(152):32-38.
- Marques, C., Nunes, G., Riberia, T., Santos, N., Silva, R., & Teixeira, R. (2005). Terapêutica subcutânea em cuidados paliativos. *Rev Port Clin Geral* , 21:563-8.
- Mercadante, S., Ferrera, P., Di Emidio, L., Arcuri, E., & Tirelli, W. (2010). When the progression of disease lowers opioid requirement in cancer patients. *Clin J Pain* , 26(1):56-7.
- Mercadante, S., Intravaia, G., & Villari, P. (2009). Controlled Sedation for Refractory Symptoms in Dying Patients. *J Pain Symptom Manage* , 37(5):771-9.
- Morita, T., Ichiki, T., Tsunoda, J., Inoue, S., & Chihara, S. (1998). A prospective study on the dying process in terminally ill cancer patients. 15(4): 217-22.
- Muelle, P. (2007). William Osler's Study of the Act of Dying: an analysis of the original data. *J Med Biogr* , 15 Suppl 1 :55-63.
- Nauck, F., & Alt-Epping, B. (2008). Crises in palliative care - a comprehensive approach. *Lancet Oncol* , 9(11):1086-91.
- Nauck, F., Klachik, E., & Ostgathe, C. (2001). Symptom control during the last tree days of life. *European Journal of Palliative Care* , 10:81-84.
- Neto, I. (2006). Agonia. In A. Barbosa, & I. Neto, *Manual de cuidados paliativos* (pp. 295-308). Lisboa: Ed. Faculdade de Medicina de Lisboa.
- Neto, I. (2008). Utilização da via subcutânea na prática clínica. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna* , 15(4), 277-283.

Nunes, R. (2009). Proposta sobre suspensão e abstenção de tratamento em doentes terminais. *Revista Bioética* , 17(1):29-39.

Olarte, J., & Guillén, D. (2001). Ethical Dilemmas in Palliative and End-of-Life Care in Spain: The Definition of "Terminality": The Tradition of the Agonía. *Cancer control* , 8(1):46-54.

Osler, W. (1904). *Science and Immortality*. Boston: Houghton, Mifflin and Company.

Pautex, S., Moynier-Vantieghern, K., Herrmann, F., & Zulian, G. (2009). State of consciousness during the last days of life in patients receiving palliative care. *J Pain Symptom Manage* , 38(5):e1-3.

Perkin, R., & Resnik, D. (2002). The agony of agonal respiration: is the last gasp necessary? *J Med Ethics* , 28(3):164–169.

Puerta, A., & Bruera, E. (2007). Hidratación en Cuidados Paliativos: cuándo, cómo, por qué. 14(2):104-120.

Querido, A., & Guarda, H. (2006). Hidratação em fim de vida. In A. Barbosa, & I. Neto, *Manual de Cuidados Paliativos* (pp. 309-319). Lisboa: Ed. Faculdade de Medicina de Lisboa.

Quigley, C. (28 de Jul de 2008). Opioids in people with cancer-related pain. *Clin Evid (Online)* , pii: 2408.

Quigley, C. (2005). The role of opioids in cancer pain. *BMJ* , 331:825–829.

Richmond, C. (2005). Dame Cicely Saunders. *BMJ* , 331(7510):238.

Rietjens, J., Zuylen, L., Veluw, H., Wijk, L., Heide, A., & Rijt, C. (2008). Palliative sedation in a specialized unit for acute palliative care in a cancer hospital: comparing patients dying with and without palliative sedation. *J Pain Symptom Manage* , 36(3):228-3.

Ross, D., & Alexander, C. (2001). Management of Common Symptoms in Terminally Ill Patients: Part I. Fatigue, Anorexia, Cachexia, Nausea and Vomiting. *Am Fam Physician* , 64(5):807-814.

Ross, D., & Alexander, C. (2001). Management of Common Symptoms in Terminally Ill Patients: Part II. Constipation, Delirium and Dyspnea. *Am Fam Physician* , 64(6):1020-1026.

Rothaermel, S., Bischoff, S., Bockenheimer-Lucius, R., Frewer, A., Wehkamp, K., Zuercher, G., *et al.* (2009). Ethical and legal points of view in parenteral nutrition – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 12. *Ger Med Sci.* , 7(16).

Sales, J. (2001). Sedation and terminal care. *Eur J Palliat Care* , 8:97-100.

Saunders, C. (1976). The challenge of terminal care. *Symington T, Carter RL, eds. Scientific Foundations of Oncology* , 673 -679.

Schwartz, T., & Masand, P. (2000). Treatment of Delirium With Quetiapine. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* , 2(1):10–12.

Shaheen, P., Walsh, D., Lasheen, W., Davis, M., & Lagman, R. (2009). Opioid equianalgesic tables: are they all equally dangerous? *J Pain Symptom Manage* , 38(3):409-17.

Steinhauser, K., & Tulsky, J. (2010). Defining a "good death". In G. Hanks, N. Cherny, N. Christakis, M. Fallon, S. Kaasa, & R. Portenoy, *Oxford Textbook of Palliative Medicine* (Fourth ed., pp. 135-140). Oxford: Oxford University Press.

Stone, P., Rees, E., & Hardy, J. (2001). End of life care in patients with malignant disease. *Eur J Cancer* , 37(9):1070–1075.

Sykes, N., & Thorns, A. (2003). The use of opioids and sedatives at the end of life. *Lancet Oncol.* , 4(5), 312-8.

Tang, S. (2003). When death is imminent: where terminally ill patients with cancer. *Cancer Nurs* , 26:245–251.

Thorns, A., & Garrard, E. (2004). Ethical issues in care of the dying. In J. Ellershaw, & S. Wilkinson, *Care of the dying - A pathway to excellence* (pp. 62-73). Oxford University Press.

Twycross, R. (2003). *Cuidados Paliativos* (2^a ed.). Lisboa.

Veerbeek, L., Zuylen, L., Swart, S., Maas, P., Vogel-Voogt, E., Rijt, C., *et al.* (2008). The effect of the Liverpool Care Pathway for the dying: a multi-centre study. *Palliat Med* , 22(2):145-51.

Walling, A., Brown-Saltzman, K., Barry, T., Quan, R., & Wenger, N. (2008). Assessment of implementation of an order protocol for end-of-life symptom management. *J Palliat Med* , 11(6), 857-865.

Watanabe, S. (2000). The role of oxygen in cancer-related dyspnea. In R. Bruera, & E. Portenoy, *Topics in Palliative Care* (pp. (4):250-260). New York: Oxford University Press.

Watanabe, S., Pereira, J., Tarumi, Y., Hanson, J., & Bruera, E. (2008). A randomized double-blind crossover comparison of continuous and intermittent subcutaneous administration of opioid for cancer pain. *J Palliat Med* , 11(4):570-4.

Wee, B., & Hillier, R. (2009). Interventions for noisy breathing in patients near to death. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* , (1):CD005177.

White, C., McCann, M., & Jackson, N. (2007). First do no harm... Terminal restlessness or drug-induced delirium. *J. Palliat Med* , 10(2):345-51.

Wiffen, P., McQuay, H., Barden, J., & McQuay, H. (2003). Oral morphine for cancer pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003* , (4):CD003868.

Wildiers, H; Dhaenekint, C; Demeulenaere, P; Clement, PM; Desmet, M; Nuffelen, RV; Gielen, J; Droogenbroeck, EV; Geurs, F; Lobelle, JP; Menten, J; Flemish Federation of Palliative Care. (2009). Atropine, Hyoscine Butylbromide, or Scopolamine Are Equally Effective for the Treatment of Death Rattle in Terminal Care. *J Pain Symptom Manage* , 38(1):124-33.

Wowchuk, S., Wilson, A., Embleton, L., Garcia, M., Harlos, M., & Chochinov, H. (2009). The Palliative Medication Kit: An Effective Way of Extending Care in the Home for Patients Nearing Death. *Journal of Palliative Medicine* , 12(9):797-803.

Zuylen, L., Wijk, H., Veluw, A., Heide, C., & Rijt, C. (2006). ASCO Annual Meeting Proceedings Part I: Symptom prevalence of cancer patients dying with and without palliative sedation at a specialized unit for palliative care in a cancer center. *Journal of Clinical Oncology* , 24(185):8576.

11. AGRADECIMENTOS FINAIS

A todos os que contribuíram para a execução deste trabalho e principalmente a⁵: Alice Roque, António Mendes Roque, Catarina Bento, Dr^a. Cristina Azevedo e Prof. Dr. Nascimento Costa.

⁵ (por ordem alfabética).